

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

Reference 2

Concise Explanation of the Japanese Reference

Published Unexamined Patent Application No. Hei 5-105633 filed on October 14, 1991 and entitled "Glucose Preparation and Method for Producing the Same"

Disclosed is a glucose preparation free of 3-deoxyglucosone, a degradation product of glucose that causes phlebitis or thrombophlebitis, and a method for producing it. The invention is based on the inventor's discovery that cysteine can specifically inhibit 3-deoxyglucosone production. To formulate this preparation, cysteine is added at a concentration range of 0.7-10%, preferably 2-10%, more preferably 2-7%, and most preferably 5-7% of the glucose component to glucose or a preparation containing glucose, and the mixture is subjected to heat sterilization. This preparation can serve as peritoneal dialysate.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-105633

(43) 公開日 平成5年(1993)4月27日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/70	ADD	8314-4C		
9/08	J	7329-4C		
	K	7329-4C		
31/70	ABY	8314-4C		
47/20	J	7329-4C		

審査請求 未請求 請求項の数4(全10頁)

(21) 出願番号 特願平3-293646

(22) 出願日 平成3年(1991)10月14日

(71) 出願人 391030963

清水製菓株式会社

静岡県清水市宮加三235番地

(72) 発明者 佐藤 卓

静岡県清水市天王東7番28号

(74) 代理人 弁理士 宮越 典明

(54) 【発明の名称】 ブドウ糖製剤及びその製造方法

(57) 【要約】

【目的】 3-デオキシグルコースン（ブドウ糖分解物）を含有しないブドウ糖製剤及びその製造方法を提供すること。

【構成】 ブドウ糖又はブドウ糖を含有する配合剤にシステインを添加し、加熱滅菌すること。

【効果】 本発明のブドウ糖製剤は、ブドウ糖分解物の一種である3-デオキシグルコースンを含まないものであるから、静脈炎や血栓性静脈炎を呈しない輸液や透析効果が長期にわたって維持できる腹膜透析液を提供することができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ブドウ糖又はブドウ糖を含有する配合剤にシステインを添加してなることを特徴とするブドウ糖製剤。

【請求項2】 ブドウ糖又はブドウ糖を含有する配合剤にシステインを添加し、加熱滅菌することを特徴とするブドウ糖製剤の製造方法。

【請求項3】 システインの添加量がブドウ糖配合量に対し0.7~10%である請求項1又は請求項2に記載のブドウ糖製剤又はその製造方法。

【請求項4】 ブドウ糖又はブドウ糖を含有する配合剤に、ブドウ糖配合量に対し0.7~10%のシステインを添加し、pHを2~8に調整した後、高圧蒸気滅菌することを特徴とするブドウ糖製剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、ブドウ糖製剤及びその製造方法に関し、特に、ブドウ糖分解生成物である3-デオキシグルコースを含有しないブドウ糖製剤及びその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】 ブドウ糖製剤は、例えば、電解質液、その他所望成分を配合した輸液（例えば、血液代用剤、高カロリー輸液等）として、又は、腹膜透析液として多用されている。そして、現在市販の輸液には、1~40%程度のブドウ糖が配合されており、また、ブドウ糖注射液として50%配合したものが市販されている。また、腹膜透析液（以下PD液という。）には、通常、除水目的のため、1~7%程度のブドウ糖が配合されている。〔なお、PD液の浸透圧調整剤として、ブドウ糖に代えて他の物質を配合する製剤も開発されているが（特開平2-196724号公報等参照）、本発明は、ブドウ糖を浸透圧調整剤として配合するPD液などブドウ糖製剤を対象とするものである。〕

【0003】 そして、輸液は、点滴液として静脈に直接投与するものであり、また、PD液は、直接腹腔内に注入するものであることから、いずれも無菌液とする必要があり、その滅菌手段として、一般に、日本薬局方で規定する加熱滅菌法（高圧蒸気滅菌法）が採用されている。

【0004】 ところで、ブドウ糖（グルコース）は、加熱滅菌工程及び長期間保存中に図1に示す分解経路に従って分解し、種々の分解物が生成することが知られており、一方、ブドウ糖は、pH3.0前後で最も安定であるところから、ブドウ糖製剤の加熱滅菌時にpHを低く調整するほうがブドウ糖の分解が少なく、安定であることが知られている（「改訂・薬学領域の高カロリー輸液」平岡栄一監修、1986年3月20日改訂、医薬ジャーナル社発行、第99頁~102頁参照）。

【0005】 しかしながら、PD液は、腹膜と直接接触

するものであり、一方、生体pH値が7.4であるところから、ブドウ糖を配合したPD液の加熱滅菌は、通常、この生体pH値に近い4.5~5.5の弱酸性側に調整して行われており、また、輸液の加熱滅菌も同じく弱酸性側に調整して行われている。そのため、市販の滅菌済輸液及びPD液中には、ブドウ糖の分解物が含まれており、このブドウ糖の分解物は、血管透過性を亢進し、PD液にあっては、除水能の低下、腹膜機能の低下の原因となると考えられている（「透析会誌」22(6):p633~637, 1989、「CAPD(3)0-45」第35回日本透析療法学会総会プログラム、抄録集1990、p171参照）。

【0006】 本発明者等は、後に詳記するとおり、ブドウ糖製剤におけるブドウ糖分解物、特に、加熱滅菌時における分解物について鋭意研究を重ねた結果、この分解物中の3-デオキシグルコースが、輸液にあっては、静脈炎又は血栓性静脈炎の原因となり、また、PD液にあっては、腹膜機能の低下の原因となる事実を発見し、この発見に基づいて本発明を完成したものである。即ち、本発明は、上記症例の原因となる3-デオキシグルコース（ブドウ糖分解物）を含まないブドウ糖製剤及びその製造方法を提供するにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】 そして、本発明は、上記した3-デオキシグルコース（ブドウ糖分解生成物）を含まないブドウ糖製剤を得る手段として、システインを添加し、加熱滅菌する点を特徴とするものであって、本発明の要旨は、(1)ブドウ糖又はブドウ糖を含有する配合剤にシステインを添加してなることを特徴とするブドウ糖製剤、(2)ブドウ糖又はブドウ糖を含有する配合剤にシステインを添加し、加熱滅菌することを特徴とするブドウ糖製剤の製造方法、である。

【0008】 以下、本発明を詳細に説明すると、本発明者等は、輸液中に含まれているブドウ糖の分解生成物である3-デオキシグルコース（以下3-DGと略称する。）が投与部位に傷害を与えていることを見出した。その概要について説明すると、本発明者等は、輸液中のブドウ糖分解生成物が投与部位に悪影響を与えているか否か、その作用と作用物質を検討するため、血管透過性亢進作用の有無について実験した。用いた物質は、ブドウ糖の代表的な分解物である3-DGと5-ヒドロキシメチルフルフラール（以下5-HMFと略称する。）について実験した。

【0009】 実験方法は、モルモットを用いた皮内反応により行い、陰性対照として生理食塩液、陽性対照としてBradykinin (0.02%、0.01%)を用いた。その結果、3-DGに血管透過性亢進作用が認められ、しかも、持続的な作用であった。他の5-HMFにはその作用が認められず、また、ブドウ糖それ自身にもその作用が認められなかった。

【0010】 更に、本発明者等は、この度、PD液と腹

膜機能低下との関連について研究した結果、PD液に含まれている高圧蒸気滅菌時の加熱により生じたブドウ糖分解生成物のうち、3-DGが腹膜の透過性亢進を引き起こし、腹膜機能の低下を誘発することを見出した。その概要について説明すると、本発明者等は、まず、市販のPD溶液について、TLCにてこの糖分解物の同定を行い、フルクトース(fructose)、5-HMF、フルフラール(furfural)、グリオキサル(glyoxal)及び3-DGが含有されていることを確認した。また、加熱滅菌時に生じた分解物である3-DG及び5-HMFの定量を行ったところ、グルコース濃度に依存してこれらの分解物の増加が見られた。

【0011】次に、糖分解物の腹膜機能に及ぼす影響について、ラットを用いて実験した。用いた検体は、(1):ろ過滅菌試料、(2):(1)試料に3-DGを添加した試料、(3):(1)試料に5-HMFを添加した試料及び(4):加熱滅菌(121℃、30分)した試料である。試験方法として、これら(1)~(4)の検体10ml/100gを腹腔内に反復投与し、糖吸収率と尿素窒素のD/P比(排液中濃度/血漿濃度)を調べた。

【0012】その結果、加熱滅菌及び3-DG添加群は、3週目でろ過滅菌試料群に比し排液中の糖濃度の低下が見られ、尿素窒素のD/P比は、1週目でろ過滅菌試料群に比し高値であった。5-HMF添加群では、尿素窒素D/Pの高値のみ認められた。これらの事実から、高圧蒸気滅菌時に生じた3-DGを主体とした糖分解物は、反復投与により腹膜機能に影響を及ぼすことが明らかに示唆された。

【0013】本発明者等は、以上詳記したとおり、輸液については、それに含まれているブドウ糖の分解物のうち、3-DGが投与部位に悪影響を与え、血管透過性亢進作用を引き起こし、静脈炎や血栓性静脈炎の原因となり、また、PD液についても、それに含まれている3-DGの存在が腹膜機能低下の原因となる事実を発見した。そして、輸液やPD液には、高圧蒸気滅菌時に多量の3-DGの糖分解物が生成することから、本発明者等は、この加熱滅菌時における3-DGの生成を抑制することを技術的課題として鋭意研究を重ねた結果、本発明を完成した。即ち、本発明は、加熱滅菌時にシステイン(以下CySHと略称する。)を添加することによって、3-DGの生成が認められない輸液やPD液などのブドウ糖製剤を提供するものである。

【0014】ところで、CySHは、一般に、抗酸化剤として知られている物質であり、これ以外に、トリプトファン、チロシン、ヒスチジン、メチオニン、グルタチオン、 α -トコフェノール、アスコルビン酸、リボフラ

ビン等が抗酸化剤として知られている。しかしながら、本発明者等は、これら周知の抗酸化剤のうち、CySHを添加した場合、ブドウ糖製剤の加熱滅菌時に3-DG(ブドウ糖分解物)の生成が認められず、その他の抗酸化剤を添加すると、いずれも3-DGが生成することを見出した(後記実験例参照)。この事実から、本発明におけるCySHは、抗酸化作用に基づくものでないことが理解できる。

【0015】本発明において、CySHの添加量は、ブドウ糖配合量に対し0.7~10%が好ましい。0.7%未満では、加熱滅菌時に3-DGの生成がみられ、特に、pH6以上で著しいので、好ましくなく、一方、10%を越えて添加しても、CySHの生成抑制作用が顕著でない。本発明では、上記添加範囲のうち、2~10%がより好ましく、更に、2~7%、特に、5~7%が最適である。また、本発明では、弱酸性側でも、また、pH8の弱アルカリでも、好適に実施することができるが、pHを2.5~6に調整した後加熱滅菌するのがより好ましく、これによって、ブドウ糖の分解がより抑制される。

【0016】ブドウ糖製剤の加熱滅菌時に電解質液が配合されていると、従来より知られているとおり、この電解質液がブドウ糖の分解を促進するので、本発明では、ブドウ糖にCySHを添加し、加熱滅菌した後電解質液(滅菌済)を配合することもでき、これも本発明に包含されるものである。更に、本発明で得られた3-DGを含まないブドウ糖製剤は、使用時に重炭酸ナトリウム等でpHを7.0~7.5に調整して使用することができ、また、アルカリ化剤として乳酸などを配合することができ、その他所望成分を適宜配合することもでき、いずれも本発明に包含されるものである。

【0017】

【実施例】以下、本発明の実施例を比較例と共に挙げ、本発明をより詳細に説明する。

(実施例1) 検体組成として、132mEq/LのNa、3.5mEq/LのCa、1.5mEq/LのMg、102mEq/LのCl、35mEq/Lの乳酸及び1.5%ブドウ糖からなるブドウ糖・電解質液配合剤(PD液)を準備し、この配合剤にCySHを0.1%添加し、pHを2~8に調整した後、高圧蒸気滅菌を行った。各配合剤の滅菌後の3-DG、5-HMF、グルコース(Gluc)、フルクトース(Fruct)の各含量を測定し、表1に示した。

(比較例1) 比較のため、CySHを添加しない各配合剤について、実施例1と同様高圧蒸気滅菌し、この滅菌後の各含量を測定し、表1に併記した。

【0018】

【表1】

検体組成 Na Ca Mg Cl 乳酸 ブドウ糖
[mEq/L 132 3.5 1.5 102 35 1.5%]

CySH 有無		Glucose %	3-DG μg/ml	5-HMF μg/ml	Fructose %
無	未滅菌	1.52	0	0	0
	pH 2	1.51	7.88	1.59	0
	3	1.52	8.71	0.83	0
	4	1.53	16.49	0.62	0
	5	1.49	50.77	0.65	0
	6	1.46	50.87	1.05	0.057
	7	1.43	48.73	1.06	0.073
	8	1.42	53.20	1.04	0.077
有 0.1%	未滅菌	1.52	0	0	0
	pH 2	1.51	0	0.74	0
	3	1.52	0	0.22	0
	4	1.52	0	0.15	0
	5	1.52	0	0.13	0
	6	1.52	0	0.13	0
	7	1.50	0	0	0
	8	1.44	0	0	0.041

【0019】表1から明らかなように、CySHを0.1%添加した実施例1では、3-DGの存在が認められず、これに対して、CySHを添加しない比較例1では、3-DGが多量に含有していることが理解できる。そして、実施例1の各滅菌済ブドウ糖・電解質液配合剤（PD液）は、3-DGが含まれていないため、腹膜機能の低下がみられず、長期にわたって透析効果が維持できる製剤が得られた。

【0020】（実施例2）実施例1と同一検体組成を持つPD液にCySHを0.01%、0.03%、0.10%（ブドウ糖配合量に対し0.667%、2.0%、6.67%に相当）を添加し、pHを3及び6に調整した後、高圧蒸気滅菌し、得られた滅菌済各PD液について、実施例1と同様各含量を測定し、その測定結果を表2に示した。

（比較例2）比較のため、CySHを添加しない各PD液について、滅菌後の各含量を表2に併記した。

（実験例）また、CySH以外の抗酸化剤を添加し、滅菌後の3-DGの生成の有無について、次の実験を行った。実施例1と同一検体組成を持つPD液にアスコルビン酸、トリプトファン、ヒスチジン、メチオニンの各抗酸化剤を0.1%（ブドウ糖配合量に対し6.67%に相当）を添加し、実施例2と同様、pHを3及び6に調整した後、高圧蒸気滅菌し、得られた滅菌済各PD液について、3-DGの含量を測定し、その測定結果を表3に示した。

【0021】

【表2】

(5)

特開平5-105633

7

8

検体組成	Na	Ca	Mg	Cl	乳酸	ブドウ糖
mg/L	132	3.5	1.5	102	35	1.5%

CySH 有無	pH	Glucose %	3-DG μg/ml	5-HMF μg/ml	Fructose %
無	未滅菌	1.52	0	0	0
	pH 3	1.52	8.71	0.83	0
	6	1.46	50.87	1.05	0.057
有 0.01%	未滅菌	1.51	0	0	0
	pH 3	1.50	1.16	0.26	0
	6	1.50	7.20	0	0
有 0.03%	未滅菌	1.50	0	0	0
	pH 3	1.51	0	0.34	0
	6	1.49	2.81	0.26	0
有 0.10%	未滅菌	1.52	0	0	0
	pH 3	1.52	0	0.22	0
	6	1.52	0	0.13	0

【表3】

[検体組成 Na Ca Mg Cl 乳酸 ブドウ糖]
mEq/L 132 3.5 1.5 102 35 1.5%

添 加 剤	pH	3-DG μg/ml
アスコルビン酸 0.1%	未滅菌	0
	3	1.52
	6	13.21
トリプトファン 0.1%	未滅菌	0
	3	5.64
	6	30.44
ヒスチジン 0.1%	未滅菌	0
	3	5.43
	6	21.68
メチオニン 0.1%	未滅菌	0
	3	4.68
	6	33.82

【0022】表2から明らかなように、CySHをブドウ糖配合量に対し2.0%以上、特に6%以上添加することにより、より一層3-DGの分解物が生成しないことが理解できる。また、表3から明らかなように、他の抗酸化剤（アスコルビン酸、トリプトファン、ヒスチジン、メチオニンの各抗酸化剤）を添加しても、その滅菌後のPD液中に3-DGを含むものであり、これを表2に示す同一条件のCySH（0.1%添加量、pH6）の場合と比較すると、両者間に明白な差が認められる。この事実から、本発明におけるCySHは、抗酸化作用に基づくものでなく、それ以外の作用に基づくものであることが理解できる。

【0023】（実施例3）検体組成として、40mEq/LのNa、35mEq/LのK、40mEq/LのCl、8mMのPi、20mEq/Lの乳酸及び10%ブドウ糖からなるブドウ糖・電解質液配合剤を準備した。この配合剤にCySHを1%添加し、pHを2~8に調整した後、高圧蒸気滅菌し、得られた滅菌済各配合剤について、実施例1と同様各含量を測定し、その測定結果を表4に示した。

（比較例3）また、比較のため、CySHを添加しない各配合剤について、滅菌後の各含量を表4に併記した。

【0024】

【表4】

11

12

検体組成 Na K Cl Pi 乳酸 ブドウ糖
mEq/L 40 35 40 8mM 20 10.0%

CySH 有無	pH	Glucose %	3-DG μg/ml	5-HMF μg/ml	Fructose %
無	未滅菌	9.42	0	0	0
	pH 2	9.22	18.9	4.91	0
	3	9.43	15.0	4.07	0
	4	9.45	25.1	2.44	0
	5	9.24	73.2	0.27	0
	6	8.97	73.8	0.48	0.39
	7	7.72	96.6	1.05	1.22
	8	7.14	161.0	0.52	1.54
有 1%	未滅菌	9.57	0	0	0
	pH 2	9.13	0	0	0
	3	9.16	0	0	0
	4	9.18	0	0.07	0
	5	9.32	0	0.44	0
	6	9.26	0	0.45	0
	7	9.11	0	0.09	0
	8	8.01	0	0	0.14

【0025】表4から明らかなように、CySHを1%添加した実施例3では、3-DGの存在が認められず、これに対して、CySHを添加しない比較例3では、3-DGが多量に含有していることが理解できる。

【0026】（実施例4）検体組成として、35mEq/LのNa、20mEq/LのK、35mEq/LのCl、20mEq/Lの乳酸及び15%ブドウ糖からなるブドウ糖・電解質液配合剤を準備した。この配合剤にCySHを1.5%添加し、pH 4.0

を6.0に調整した後、高圧蒸気滅菌し、得られた滅菌済各配合剤について、実施例1と同様各含量を測定し、その測定結果を表5に示した。

（比較例4）また、比較のため、CySHを添加しない配合剤について、滅菌後の各含量を表5に併記した。

【0027】

【表5】

13

14

検体組成 mEq/L	Na 35	K 20	Cl 35	乳酸 20	ブドウ糖 15%	pH 6.0
---------------	----------	---------	----------	----------	-------------	-----------

CySH 有無		Glucose %	3-DG μg/ml	5-HMF μg/ml	Fructose %
無	未滅菌	14.37	0	0	0
	滅菌	13.95	203.5	1.84	0.41
有 1.5%	未滅菌	14.46	0	0	0
	滅菌	14.15	0	0.87	0

【0028】表5から明らかなように、CySHを1.5%添加した実施例4では、3-DGの存在が認められず、これに対して、CySHを添加しない比較例4では、3-DGが多量に含有していることが理解できる。

【0029】次に、表6に示す各検体（実施例4の上記検体組成からなるもの）を末梢静脈に投与し、静脈炎発症への影響を調べた。試験動物として各群3匹づつのウ*

*サギを用い、耳介静脈にステンレスの針を用いて50ml/kg/日を毎日6時間かけて投与し、5日間反復した。投与期間中、投与後に注入部位から1cm離れた部位の観察を行なった。その結果を表6に示した。

【0030】

【表6】

検体	No.	経過日数					
		0	1	2	3	4	5
無滅菌	1	-	-	-	-	-	-
	2	-	-	±	±	±	±
	3	-	-	±	±	±	±
	平均点	0	0	0.33	0.33	0.33	0.33
滅菌 CySH 無	1	-	±	±	+	++	++
	2	-	±	±	+	+	+
	3	-	±	±	+	+	+
	平均点	0	0.5	0.5	1.0	1.33	1.33
滅菌 CySH 有 1.5%	1	-	±	±	+	+	+
	2	-	-	-	±	±	±
	3	-	-	±	±	±	±
	平均点	0	0.16	0.33	0.66	0.66	0.66

判定基準（平均点）

-：異常なし（0）

±：軽度の発赤（0.5）

+：明かな発赤（1.0）

++：明かな発赤及び静脈が索状に触知し得る（2.0）

【0031】表6から明らかなように、CySHを1.5%添加した滅菌検体（実施例4に相当するもの）では、1日経過後0.5であり、5日経過後平均点が0.16であり、5日経過後0.66であり、この事実から、高圧蒸気滅菌時にお

るCySH添加の有無、即ち、ブドウ糖の分解物である3-DGの有無により、静脈炎発症への影響に差が生ずることが理解できる。

【0032】（実施例5）検体組成として、ブドウ糖1%、5%、10%、30%及び50%水溶液を準備し、各水溶液にCySHを0.1%、0.5%、1.0%、3.0%及び5.0%をそれぞれ添加し、pHを6.0に調整した後、高圧蒸気滅菌した。各水溶液の滅菌後の3-DG、グルコース(Glucose)

*uco)、フルクトース(Fruct)の各含量を測定し、表7に示した。

（比較例5）比較のため、CySHを添加しない各ブドウ糖水溶液について、実施例5と同様高圧蒸気滅菌し、この滅菌後の各含量を測定し、表7に併記した。

【0033】

【表7】

〔検体組成 ブドウ糖水溶液〕

	CySH 有無	Glucose %	3-DG μg/ml	5-HMF μg/ml	Fruct %
pH 6.0 glucose 1%	未滅菌	0.99	0	0	0
	無	0.96	27.5	0	0
	有 (0.1%)	0.97	0	0	0
pH 6.0 glucose 5%	未滅菌	4.74	0	0	0
	無	4.72	79.1	0	0
	有 (0.5%)	4.83	0	0	0
pH 6.0 glucose 10%	未滅菌	9.79	0	0	0
	無	9.62	145.4	0	0
	有 (1.0%)	9.43	0	0	0
pH 6.0 glucose 30%	未滅菌	29.20	0	0	0
	無	29.19	190.2	7.65	0
	有 (3.0%)	27.72	0	4.95	0
pH 6.0 glucose 50%	未滅菌	48.83	0	0	0
	無	48.72	195.0	10.90	0
	有 (5.0%)	42.39	0	5.45	0

【0034】表7から明らかなように、ブドウ糖の各%水溶液は、CySHを0.1~5%添加した場合、3-DGの分解物が認められず、CySHを添加しない場合には、40多量の3-DGが認められた。

【0035】

【発明の効果】本発明は、以上詳記したとおり、ブドウ糖又はブドウ糖を含有する配合剤にCySHを添加し、加熱滅菌する点を特徴とし、このCySHの添加によ

り、3-DG（分解物）を含まないブドウ糖製剤が得られる効果が生ずる。そして、本発明により、輸液にあっては、静脈炎や血栓性静脈炎を呈しない製剤を提供することができ、また、腹膜透析液用製剤にあっては、透析効果が長期にわたり維持できる製剤を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】グルコースの分解経路を示す図である。

【图 1】

